

# 降圧薬の腹膜機能に及ぼす影響：人および実験動物での検討

著者	友利 浩司
雑誌名	埼玉医科大学雑誌
巻	30
号	2
ページ	163-170
発行年	2003-03-25
URL	<a href="http://id.nii.ac.jp/1386/00000498/">http://id.nii.ac.jp/1386/00000498/</a>

原 著

## 降圧薬の腹膜機能に及ぼす影響：人および実験動物での検討

友利 浩司

**Effects of Antihypertensive Drugs on Peritoneal Function in Human and Experimental Animals**

Koji Tomori (Department of Nephrology, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, JAPAN)

Antihypertensive therapy for the patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) has been carried out without any guideline or clear results of large scale study. To investigate the effects of antihypertensive agents on peritoneal function, animal experiment and clinical observation were carried out. <Study1> Renovascular hypertension in dogs was induced with silver clips on both renal arteries that created 90% occlusion. After confirmation of elevation of blood pressure, usually 20 days after operation, the abdomen was opened while the animals were under general anesthesia. Using a CCD camera, diameters of the small arteries of the peritoneum were measured after oral administration of placebo (n=5); 8 mg of CS866, a selective angiotensin II type I receptor blocker (n=5); 10 mg of temocapril, an angiotensin converting enzyme inhibitor (n=5); or 10 mg of amlodipine, a calcium antagonist (n=5). Blood pressure was decreased in dogs with CS866 and a similar decrease was observed with the use of other drugs. The diameter of the small vessels was increased in dogs with CS866 and temocapril, respectively, compared with the calcium antagonist. <Study2> The effects of valsartan, on blood pressure, dialysate volume, and residual renal and peritoneal function in 36 CAPD patients before and 3 months after oral administration valsartan 40-80 mg daily were investigated comparing with amlodipine. Blood pressure was decreased significantly. Drain volume in peritoneal dialysis and a weekly peritoneal creatinine clearance was significantly increased. No significant changes in serum creatinine and hemoglobin were observed in both groups. In conclusion, these data clearly demonstrated that the blockade of the renin-angiotensin system produces an increase in solute clearance in hypertensive dogs with mild renal insufficiency. These data indicate that such blockade may be applicable as therapy for hypertensive patients on CAPD.

**Keywords:** angiotensin type 1 receptor blocker, calcium antagonist, peritoneal function, hypertension*J Saitama Med School 2003;30:163-170*

(Received March 10, 2003)

## 緒 言

持続携行式腹膜透析 (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: CAPD) を受けている患者の約 2/3 が降圧薬による治療を受けていることが報告されている<sup>1,2)</sup>。人工透析療法を必要としない保存期慢性腎不全に対する降圧治療は、一般的に腎保護の意味から、レニン・アンジオテンシン (R-A) 系阻害薬を用いることがよいとされている<sup>3,4)</sup>。その大きな理由は、輸出入細動脈の抵抗バランスによる糸球体内圧の減少の効果に R-A 系阻害薬が優れていることが数多くの実

験により示され、さらに臨床でも大規模研究やメタアナリシスの結果からそれらが支持されているからである<sup>5-7)</sup>。高血圧の管理に関しては欧米でも本邦でも<sup>8)</sup>ガイドラインが提唱されており、合併症を予防するために様々な降圧薬をそれぞれの患者の状態にあわせて処方することとなっている。しかし人工透析患者の血圧管理は重要であるにもかかわらずガイドラインにも詳細な記載はない。これは人工透析患者とくに血液透析患者では血圧の日内変動が大きく、診療の基準となる血圧値としてどの時点の測定値が有用であるか一定の合意が得られていないことにもよる。また人工透析患者は原疾患が多様である上に、年齢や性別、透析の条件なども異なり、人工透析患者という一つのカテ

ゴリーで取り扱うのが困難であることも診療指針が統一されない原因の一つと考えられる。CAPDで透析療法を受けている人々の降圧治療をいかに行うかについても、いわゆるエンドポイントを指標とした大規模研究がなされていないこと、CAPDを受けている人が少ないことからほとんど情報が無いのが現状である<sup>9,10)</sup>。さらにCAPD患者では治療法の原理および効率の限界から、残存腎機能をいかに保持するかが肝要とされ、予後決定の重要な因子の1つとなっている<sup>11)</sup>。従ってCAPD患者の降圧治療を行うにあたっては、残存腎機能の面と、腹膜の機能としてのSolute(ナトリウムやクレアチニン、尿素窒素)および水の輸送がどの様に行なわれるかについての検討が必要とされる。

降圧薬が腹膜機能に関与する際、Soluteと水の輸送の面からは腸間膜動脈(mesenteric artery)の血流量、それに伴う毛細血管領域での圧が重要である<sup>12)</sup>。さらに水の輸送では水チャンネル(Aquaporin: AQP)の動態が、降圧薬によってどのような影響を受けるかが重要となってくる<sup>13,14)</sup>。

今回この2つの点を明らかにする目的で、動物実験としてまず犬の高血圧モデルである2腎性2クリップ型腎血管性高血圧を作成した。次に腎障害時に汎用されている降圧薬を急性投与し、腸間膜動脈の血管径の変化を1つの指標として血流量を推定し、同時にAQPの発現を検討した(研究1)。また残存腎機能が比較的保たれているCAPD導入直後の高血圧を伴う慢性腎不全患者に対して、AII受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬を投与して、腹膜透析機能に対する両者の影響を検討した(研究2)。

## 研究1 実験高血圧犬を用いた降圧薬の腹膜の血管への影響の検討

### 方 法

#### i) 血管径の測定

動物実験は埼玉医科大学動物実験手順を遵守しておこなった。体重6 kg前後の雄性ビーグル犬を用いた。2腎性2クリップ型腎血管性高血圧モデルを作成する目的で、ペントバルビタール麻酔下に両側の腎動脈を剥離し、各々にクリップをかけた。本高血圧モデルでは血圧が1週間目に平均血圧で100 mmHg前後上昇し、それ以後比較的安定して高血圧が維持されることが明らかになっている<sup>17)</sup>。腎動脈にクリップをかけて2-3週目に再度ペントバルビタール麻酔下に以下のプロトコルで実験をおこなった。

最初に右内腸骨動脈に7-Frカテーテルを挿入し、それをトランスジューサーに接続して血圧の持続モニターリングを行った。次に腹壁に2 cm四方の小さな穴をあけ、そこから腸間膜を切断せずに腹腔外に出し、生食で満たしたシャーレに静置した。腸間膜に

接近させた状態でCCDカメラを固定し、画面上でピクセルを用い血管径を測定可能とした<sup>18,19)</sup>。CCDカメラにより得られた画像はビデオレコーダに記録され後の解析に使用した。

腸管膜を腹腔内にもどした上で切開部を閉鎖し、その時点で経口チューブから以下の薬剤を投与した。アンジオテンシンII(AII)受容体拮抗薬として、CS866(三共株式会社より提供)8 mg(n=5)、ACE阻害薬としてテモカプリル(三共株式会社より提供)10 mg(n=5)、カルシウム拮抗薬としてアムロジピン(ファイザー製薬より提供)10 mg(n=5)、さらにそれらの溶解液として用いた生理食塩水(0.9% NaCl)10 cc(n=5)を対照として使用した。経口投与後3-4時間の時点で再び腸管膜を取り出し血管径を測定、30分間にわたりビデオレコーダに記録し解析用とした。さらに実験の終了間際に腹膜を採取し-80℃に液体窒素ガスにて冷凍保存した。この検体は後にAQPのmRNAの測定に使用した。

#### ii) 腹膜アクアポリン遺伝子発現に対する影響

i)で得られた腹膜検体より既報の方法によりtRNAを抽出、RT-PCR(Reverse Transcript-Polymerase Chain Reaction)により遺伝子発現を検討した。AQP-1プライマー配列はsense primer CTTCGTCTTCATCAGCATCG, anti-sense primer TGAGCACAACCTGATGTGACC, AQP-4のプライマー配列はsense primer ATGGTGGCTTTCAAAGGCGT, anti-sense primer GAAGAGCAGACTTGCGCATGCを用いて、30サイクル(94℃1分間, 58℃2分間, 72℃5分間)でおこないGAPDHを対照として半定量をおこなった<sup>19)</sup>。

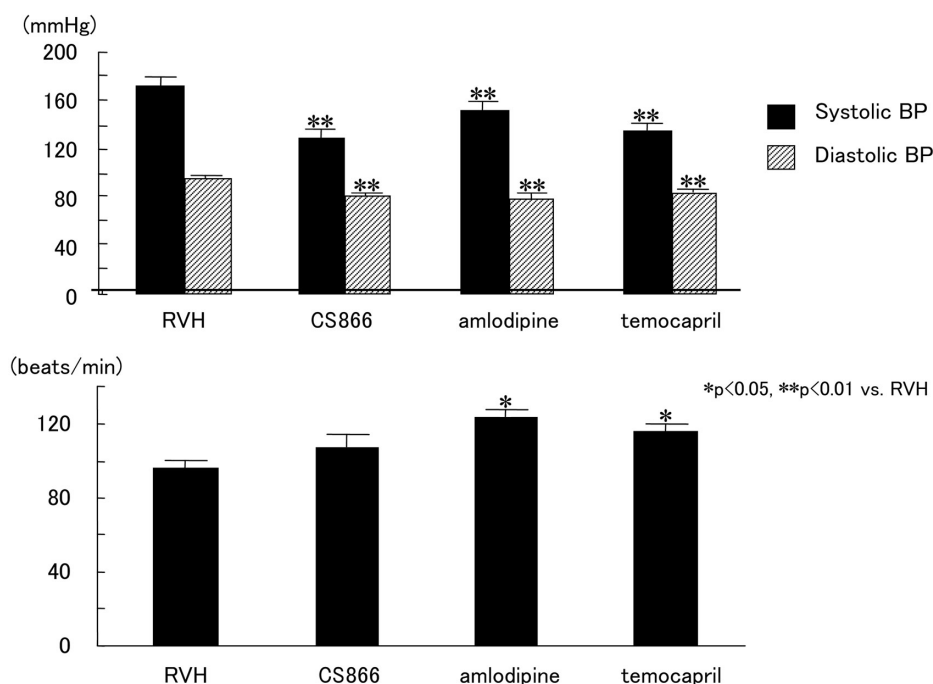
### 統計処理

統計処理は群間の比較にMann-Whitneyテストを用い、それ以外の比較はStudentのt検定を用いておこなった。結果はすべて平均±標準誤差で表した。危険率0.05以下のものを統計学的に有意差ありとした。

## 研究1の結果

### 各降圧薬の血圧におよぼす影響(Fig. 1)

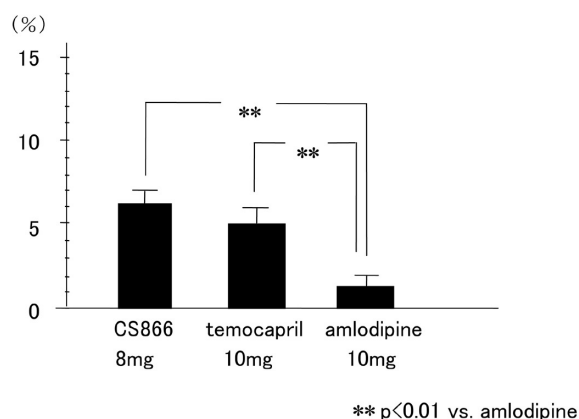
腎血管性高血圧モデルでは、血圧は $174 \pm 8/99 \pm 2$  mmHgに上昇しており、アムロジピン、テモカプリル、CS866の投与により血圧は $146 \pm 7/80 \pm 4$  mmHg,  $142 \pm 6/80 \pm 2$  mmHg,  $138 \pm 6/78 \pm 2$  mmHgへとそれぞれ低下した。薬剤を投与した各群間では有意差は認められなかったが、各群の降圧は腎血管性高血圧モデルに対して有意であった。脈拍数はカルシウム拮抗薬とACE阻害薬投与で有意に増加した( $p < 0.05$ )。



**Fig. 1.** Effects of temocapril, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, CS866, a selective angiotensin type 1 receptor blocker (ARB), amlodipine, a calcium antagonist on blood pressure and heart rate in dogs with renovascular hypertension. \*\* means  $p < 0.01$  compared to the control group.

## 各降圧薬の血管径に与える影響 (Fig. 2)

すべての降圧薬は血管径を拡張し、降圧薬投与前後の血管径を比較した%拡大率でみるとAII受容体拮抗薬は6.5%, ACE阻害薬は4.8%, カルシウム拮抗薬は2%であり、AII受容体拮抗薬とACE阻害薬は有意に拡大( $p < 0.01$ )させたが、カルシウム拮抗薬はほとんど拡大させなかった。



**Fig. 2.** Effects of antihypertensive drugs on the diameter of the vessels. Either temocapril or CS866 produced a significant vasodilator effect on the vessels. \*\* means  $p < 0.01$  compared to the control group.

## 各降圧薬のアクアポリン遺伝子発現に与える影響 (Fig. 3)

RT-PCRによるAQP遺伝子発現の結果はACE阻害薬とAII受容体拮抗薬の双方ではほとんど発現が抑制されたが、Ca拮抗薬においてはAQP1-はほとんど変化せず、AQP-4では3群ともに有意に低下した( $p < 0.01$ )。

## 研究2

CAPD療法を開始後6ヶ月以上1年以内で、ACE阻害薬もしくはAII受容体拮抗薬を使用していない高血圧(140/90 mmHgもしくは降圧薬を服用している)を有する患者を対象とした。対象者には今回の研究の目的を説明して、同意を得たが、これは埼玉医科大学倫理委員会の承認(申請番号169)を得た内容に準拠している。CAPD患者の中で、糖尿病性腎症による慢性腎不全、悪性高血圧による高血圧、最近6ヶ月以内に心筋梗塞、脳卒中をおこした症例は除外した。埼玉医科大学腎臓病センターに通院するCAPD患者で上記の基準を満たしたものの36名を今回の対象患者とした。

## プロトコール

降圧治療を受けている場合には降圧薬の服用を中断し、2週間経過を観察した後、また降圧薬を服用していない症例では、2週間の経過観察後に、140/90 mmHg以上の外来坐位の血圧が得られた患者を選択



した。対象患者 36 名を無作為に 2 群に分け、一群には AII 受容体拮抗薬、バルサルタン 40 mg/日を、他群には長時間作用型カルシウム拮抗薬、アムロジピン 5 mg/日の投与を開始し、それぞれバルサルタン群、アムロジピン群とした。血圧は 2 週間毎に外来で測定し、12 週間まで行った。その間外来坐位で 130/80 mmHg 以下を目標としてそれぞれの降圧薬の増量ならびに二次薬の使用を行った。バルサルタンは 160 mg/日まで、アムロジピンは 20 mg/日まで増量し、それに  $\alpha 1\beta$  遮断薬である塩酸アロチノロールを 10 ないし 20 mg を加え、もし降圧が不十分な場合には脱落例とした。また腎性貧血のコントロールは、ヘモグロビン濃度 10.0 g/dl あるいはヘマトクリット値 30% を目標としてエリスロポエチンを皮下投与した。血清リン値およびカルシウム値を勘案してビタミン D<sub>3</sub> 製剤あるいは沈降炭酸カルシウム製剤の投与をおこない、血清のカルシウム・リン積 60 以下を目標として血清リン値を下げるように食事内容を指導した。

### 測定項目

血圧測定とともに 1 ヶ月毎に 1 週間の総クレアチニンクリアランスを測定した。参加した患者はすべて自尿があり、残存腎機能のクレアチニンクリアランスは 24 時間尿中クレアチニン排泄量で糸球体濾過量を計算し、それを代表値として 7 倍することにより 1 週間の残存腎によるクレアチニンクリアランスとした。一方腹膜クレアチニンクリアランスは透析液中のクレアチニンおよび除水量を掛け合わせることでクレアチニン除去量を計算した。両測定値を加えることにより 1 週間のクレアチニンクリアランスを測定した。

それ以外の項目として、ヘモグロビン、Ca、P および、エリスロポエチンの投与量を観察項目とした。

### 統計

統計は群間の比較は Mann-Whitney テストを用い比較検討し、それ以外の比較は Student の t 検定を用いておこなった。連続値に対しては ANOVA (analysis of variance) を用いて解析した。結果はすべて平均±標準誤差で表した。危険率 0.05 以下のものを統計学的に有意差ありとした。

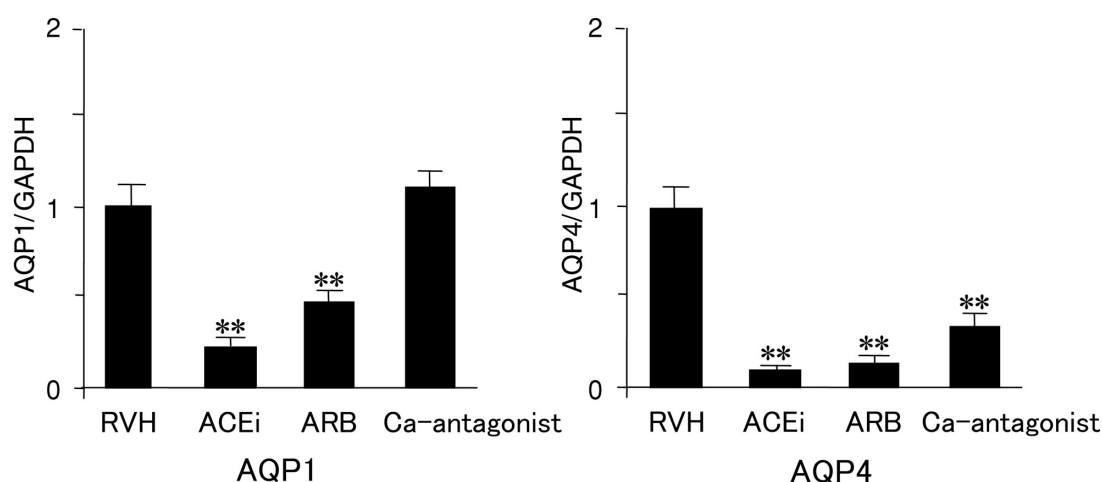
### 研究 2 の結果

#### 血圧への影響 (Fig. 4, 5)

バルサルタンおよびアムロジピン投与のいずれでも血圧は漸次下降しはじめ、12 週目にはそれぞれ  $132 \pm 6$  と  $134 \pm 4$  mmHg となり両群の間に有意差はなかった。拡張期血圧も同様に低下した。この時投与されたバルサルタン、アムロジピンはそれぞれ平均  $86 \pm 7$  mg/日と  $12 \pm 4$  mg/日であった。さらに二次薬の追加投与が必要であったのはバルサルタンで 4 名、アムロジピンで 2 名であり、バルサルタン群では二次薬を用いても 2 名が降圧せずに脱落となった。

#### 透析除水量の影響 (Fig. 6)

バルサルタン群における透析除水量は  $773 \pm 12$  ml/day より徐々に増加し、4 週目では  $884 \pm 26$  ml/day で最高となり、その後 12 週目まで 850 ml/day 以上を維持した。一方アムロジピン群における透析除水量に有意な増加は認めず (開始時  $760 \pm 18$  ml/day, 4 週目  $782 \pm 12$



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs. RVH Dogs.

**Fig. 3.** Effects of antihypertensive drugs on gene expression of aquaporin-1 and -4 of the peritoneum. Both temocapril and CS866 significantly reduced aquaporin-1 and -4 gene expression, but amlodipine induced a significant reduction in only aquaporin-4. \*\*, \* means  $p < 0.01$ , and  $p < 0.05$  respectively.

ml/day), 8週目以降は二群間で有意差を認めた ( $p<0.05$ ).

### 腹膜クレアチンクリアランス (Fig. 7)

腹膜クレアチンクリアランスはバルサルタン群において  $56.2\pm3.1$  L/week から4週目より増加しはじめ, その状態は12週目まで維持された ( $79.4\pm2.8$  L/week). 一方アムロジピン群では経過中に大きな変化はなく開始時の  $57.6\pm2.7$  L/week に比して最大で8週目の  $60.8\pm2.2$  L/week にとどまった. 8週目以降はバルサルタン群と比較して有意に少なかった ( $p<0.05$ ).

### 残存腎機能 (Fig. 8)

残存腎機能は Fig. 8 に示すとおおりバルサルタン群で開始時  $72.8\pm4.1$  L/week, 12週目  $77.8\pm2.6$  L/week, アムロジピン群で開始時  $72.3\pm3.8$  L/week, 12週目

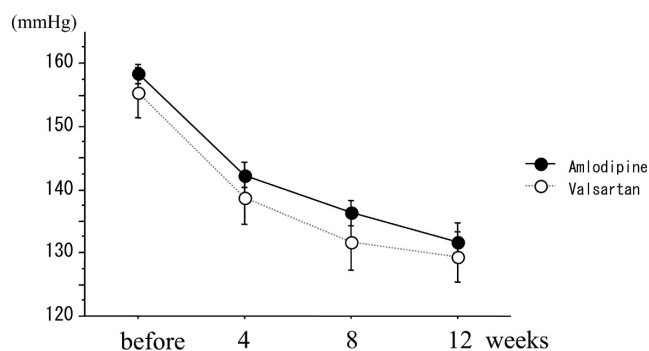
$74.8\pm2.1$  L/week と両群とも観察期間中にはほとんど変化することなく保持された.

### 血清クレアチニン値 (Fig. 9)

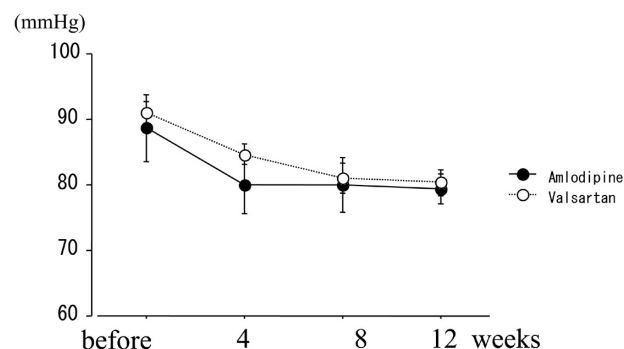
血清クレアチニン値はバルサルタン群で開始時の  $7.1\pm0.8$  mg/dl より増加傾向であり, 12週目には  $9.0\pm1.4$  mg/dl となったが, 統計学的には有意ではなかった. 一方アムロジピン群では開始時  $8.2\pm1.1$  mg/dl からやや減少し, 12週目には  $7.3\pm1.0$  mg/dl となったが有意な変動は認められなかった. また経過期間中両群間に有意差を認めなかった.

### ヘモグロビン

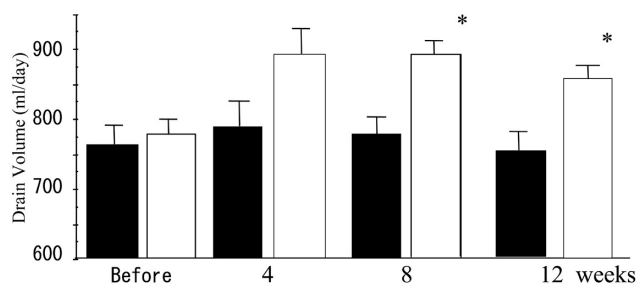
ヘモグロビンは両群ともほぼ目標通りにコントロールされており, 観察期間中に大きな変動を認めな



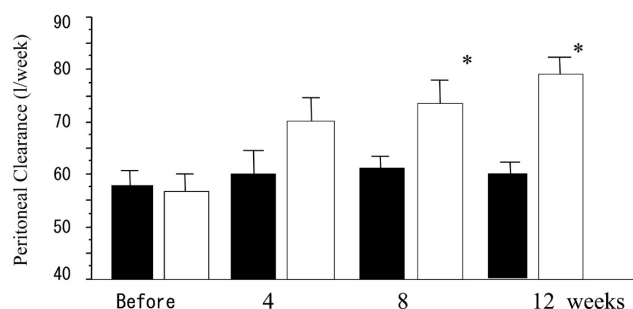
**Fig. 4.** Serial changes in systolic blood pressure over 12 weeks after the treatment with an angiotensin receptor blocker (ARB), valsartan (open circle), or a calcium antagonist, amlodipine (closed circle) in patients undergoing CAPD. Systolic blood pressure of both groups gradually decreased, but there was no significant difference between two groups.



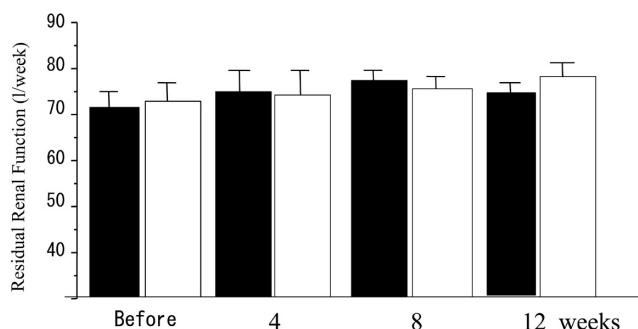
**Fig. 5.** Serial changes in diastolic blood pressure over 12 weeks after the treatment with an angiotensin receptor blocker (ARB), valsartan (open circle), or a calcium antagonist, amlodipine (closed circle) in patients undergoing CAPD. Diastolic blood pressure of both groups gradually decreased, but there was no significant difference between two groups.



**Fig. 6.** Serial changes in drain volume in peritoneal dialysis after the treatment with an angiotensin receptor blocker (ARB), valsartan (open column), or a calcium antagonist, amlodipine (closed column) in patients undergoing CAPD. Drain volume in valsartan group gradually increased, but there were significant differences between two groups at week 4, 8, and 12. \* means  $p<0.05$  compared with amlodipine group.



**Fig. 7.** Serial changes in peritoneal clearance in peritoneal dialysis after the treatment with an angiotensin receptor blocker (ARB), valsartan (open column), or a calcium antagonist, amlodipine (closed column) in patients undergoing CAPD. Peritoneal clearance in valsartan group gradually increased, but there were significant differences between two groups at week 4, 8, and 12. \* means  $p<0.05$  compared with amlodipine group.



**Fig. 8.** Serial changes in residual renal function in peritoneal dialysis after the treatment with an angiotensin receptor blocker (ARB), valsartan (open column), or a calcium antagonist, amlodipine (closed column) in patients undergoing CAPD. Residual renal function did not change in both groups during study period. There is no significant difference between two groups throughout the study.

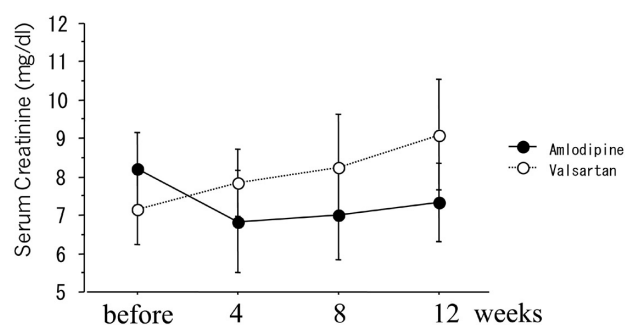
かった。また両群間でも有意差は認めなかった。さらにエリスロポエチンの投与量についても同様であり、両群間において差を認めなかった（データ省略）。

#### カルシウム、リン代謝

血清カルシウム値、リン値はほぼ目標通りにコントロールされており、両群間および観察期間中に差異、変動を認めなかった（データ省略）。

#### 考 察

本研究の臨床研究の結果をみると、AII 受容体拮抗薬は除水量および、1 週間のクレアチニークリアランスを増加させたが、カルシウム拮抗薬は AII 受容体拮抗薬と血圧を同等に下降させながらも除水量にも腹膜クレアチニークリアランスにもほとんど影響を与えなかった。この結果は研究 1 から予想されたものとは異なった。また遺伝子レベルではあるが、Ca 拮抗薬は AQP1 の発現もやや増強させていることにより、これも除水量が増加に関与する可能性が考えられたが、実際には腹膜透析における除水量はほとんど変化しなかった。一方 AII 受容体拮抗薬の投与により除水量は増加した。AQP の遺伝子発現が低下したにもかかわらず、この様な変化が生じた理由は今回の検討からは不明である。今回の動物実験は急性実験であるのに対して臨床研究は慢性であること、さらに動物はモデル動物であり、いわゆる R-A 系依存性高血圧とされているが、患者の高血圧の原因はさまざまであり、必ずしもすべてが R-A 系依存性高血圧ではないことである。もし R-A 系依存が高いと通常アンジオテンシン II により AQP が刺激されている状態にあり、それが、急性の薬剤投与により抑制される結果になっている可能性もある<sup>20)</sup>。一方慢性の影響では R-A 系の抑制の有無にかかわらず、他の様々な要因が R-A 系を抑制



**Fig. 9.** Serial changes in serum creatinine in peritoneal dialysis after the treatment with an angiotensin receptor blocker (ARB), valsartan (open column), or a calcium antagonist, amlodipine (closed column) in patients undergoing CAPD. Serum creatinine did not change in both groups during study period. There is no significant difference between two groups throughout the study.

することにより、AQP が抑制される可能性も否定出来ない。それらの機序として、アンジオテンシン II は TGF- $\beta$  や IL-6 といったサイトカインを増加させることが知られているが、それらが長期間の R-A 系の抑制により低下することにより、さまざまな蛋白合成に対して抑制の要素となった可能性がある。

今回の成績では 3 つの降圧薬とともに腸間膜動脈の末梢毛細血管を拡張し、AQP の発現は R-A 系阻害薬である ACE 阻害薬と AII 受容体拮抗薬では抑制され、カルシウム拮抗薬でのみコントロールと有意差を示さなかった。腸間膜動脈系の血管に対しては、様々な血管作動性物質が関与し、かつそれらの阻害薬などを用いた実験結果が多く発表されている<sup>21-23)</sup>。それらの結果を総合的にみると血管拡張薬あるいは、血管収縮阻害薬を用いた場合には、血管拡張の結果、血管での Solute の交換総面積が増加することより単純に計算して mass transterarea coefficient (MTAC) が増加し、移動が増えると考えられている<sup>24)</sup>。

今回の動物実験では実際に腹膜交換液を注入して腹膜の Solute clearance (クレアチニークリアランス) を測定していないので、この血管径の拡大が MTAC の増加を介して実際に Solute clearance の増加に関与していくかどうかは確認していないが、血圧の下降にもかかわらず血流の増加をもたらした可能性がある。さらに注目すべきは全身血圧が下降しているにもかかわらず、すべての薬剤が有意に血管径を拡大していることである。従来も CAPD 患者や動物に降圧薬を使用した際の Fazzaze らの Solute clearance を検討した成績では、カプトプリルを CAPD 患者に投与すると Solute clearance が増加することを報告している<sup>25)</sup>。またラットを用いた動物実験では、腹腔内にカプトプリルを投与したところ Solute clearance が増加したと報告している<sup>23)</sup>。これらの Solute clearance が増加したことは、血管拡張によっているのか、あるいは狭窄し



ていた毛細血管が拡大していることによるのかは不明であるが、いずれにしる腸間膜動脈領域での血流量の増加が関与している可能性が高いと思われる。

AQPの働きについては、腹腔の中皮細胞にあるAQPはAQP-1でありこれは通常は刺激を受けない状態(Constitutive)でも発現がみられる。しかし腹膜透析を行っている状態を想定した場合、oncotic pressureが透析液に含まれる糖分の増加によって上昇すると、その刺激によって発現が増強することが知られている<sup>26, 27)</sup>。今回R-A系阻害薬であるACE阻害薬やAII受容体拮抗薬はAQPの発現を増強しなかった。AQP1の刺激因子としては、糖分そのもの、あるいはそれに付随したoncotic pressureの増加、またはいくつかの血管作動物質も発現に関与していると思われる。もしアンジオテンシンIIがAQP1の刺激因子として働いていたとすると、それが阻害されたことにより、発現の増加がみられなくなったのか、あるいはキニン-ブラジキニンなどの関与があるのかについては、現在のところ不明である。一方カルシウム拮抗薬がR-A系阻害薬よりもAQP1の刺激因子となり得るかについては本研究以外に十分なデータが報告されていないので、不明といわざるを得ない。今回は腹膜交換液を注入していないので、oncotic pressureは直接には関係していないと思われるが、これらの急性実験の結果からは、カルシウム拮抗薬は血管径を拡大し、また水の再吸収を抑制するということより優れた降圧薬と考えられる。カルシウム拮抗薬は腎臓でも急性投与により腎血流量を増加させ、さらにいわゆる自動能を破壊し、その結果糸球体内圧は変化せず、糸球体濾過量も著明に増加させることが知られている。すなわち保存期腎不全および腹膜透析患者における残存腎機能に対しては有利である可能性が高いにもかかわらず、これまでの数々の大規模研究により現在のところカルシウム拮抗薬は腎保護作用がないとされている。従って今回の腸間膜動脈を用いた動物実験の結果も、そのまま長期の使用で同様な結果が得られることを予想し、さらにヒトでの長期の経過観察と結びつけることは困難かもしれない。一方R-A系阻害薬はAQPの発現は増強しなかったが、その効果が長期間影響することにより腹膜の水分管理機能、残存腎機能に対して明らかに低下させる可能性は少ないと思われる。

## まとめ

1. 実験高血圧動物を用いて、腹膜の微小血管に対する各種降圧薬の影響をCCDカメラで観察した。降圧薬として、ACE阻害薬、AII受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬を使用した。微小血管はACE阻害薬、AII受容体拮抗薬で有意に拡大した。一方カルシウム拮抗薬もごく軽度の拡大をもたらした。

2. 同じ実験動物で腹膜のAQPの遺伝子発現を検討した。ACE阻害薬とAII受容体拮抗薬はAQPの発現を有意に抑制した。
3. 高血圧を伴うCAPD患者でAII受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の腹膜透析に及ぼす影響を検討した。両降圧薬は血圧を同等に低下させた。またAII受容体拮抗薬は腹膜クリアランスを増加させたが、カルシウム拮抗薬はほとんど変化を与えなかった。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜りました埼玉医科大学腎臓内科鈴木洋通教授に深謝致します。直接御指導をいただきました埼玉医科大学腎臓内科中元秀友助教授、また研究に御協力をいただきました腎臓内科学教室員の先生方に感謝申し上げます。この研究の一部は23rd Annual Conference on Peritoneal Dialysis (Seattle, USA 2003)で発表された。

## 引用文献

- 1) Faller B, Lemeire N. Evolution of clinical parameters and peritoneal function in a cohort of CAPD patients followed over 7 years. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 280-6.
- 2) Saldanha LF, Weiler E, Gonick HC. Effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on blood pressure control. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 184-8.
- 3) Bakris G, Williams M, Dworkin L, Elliott W, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
- 4) Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic proteinuric nephropathies: Outcomes and response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1155-65.
- 5) Jarfar T, Schmid C, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
- 6) Brenner B, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
- 7) Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, Berl T, Pohl M, Lewi J, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with



- nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- 8) Saruta T. The Japanese new guideline for the management of hypertension--background of its preparation and characteristics of the new guideline. *Nippon Rinsho* 2001; 59: 837-40.
  - 9) Cheigh JS, Kim H. Hypertension in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: What do we know and what can we do about it. *Perit Dial Bull* 1998; 19: S138-43.
  - 10) Gokal R. Peritoneal dialysis in the 21st century: an analysis of current problems and future developments. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 Suppl 1: S104-16.
  - 11) Selgas R, Munoz IM, Consesa J, Madero R, Gancedo PG, Carmona AR, et al. Endogenous sympathetic activity in CAPD patients: its relationship to peritoneal diffusion capacity. *Perit Dial Int* 1986; 6: 205-8.
  - 12) Maher JF. (1981) in Maher JF. In: Moncrief JW, Popovich PP, editors. *CAPD update Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis* New York: Masson Publ USA; 1995. p. 52-62.
  - 13) Nielsen S, Kwon T-H, Christensen B, Promeneur D, Frokier J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 647-63.
  - 14) Agre P. Aquaporin water channels in kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 764-77.
  - 15) Epstein M. Calcium antagonists and renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 1771-84.
  - 16) Parving HH, Tarnow L, Rossing P. Renal protection in diabetes-An emerging role for calcium antagonists. *Cardiology* 1997; 88 Suppl 3: 56-62.
  - 17) Suzuki H, Saruta T, Ferrario C, Brosnihan KB. Characterization of neurohumoral changes following the production of benign and malignant phases of two-kidney, two-clip Goldblatt hypertension. *Jpn Heart J* 1987; 28: 413-26.
  - 18) Matsuda H, Hayashi K, Arakawa K, Naitoh M, Kubota E, Honda M, et al. Zonal heterogeneity in action of angiotensin-converting enzyme inhibitor on renal microcirculation: Role of intrarenal bradykinin. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2272-82.
  - 19) Ishida Y, Nakamoto H, Imai H, Suzuki T, Okano H, Suzuki H. Heme oxygenase-1 regulates vascular tone of the peritoneum undergoing peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 15-9.
  - 20) Ho-dac-Pannakeet MM, Krediet RT. Water channels in the peritoneum. *Perit Dial Int* 1996; 16: 255-9.
  - 21) Felt J, Richard C, McCaffrey C, Levy M. Peritoneal clearance of creatinine and inulin during dialysis in dogs: effect of splanchnic vasodilators. *Kidney Int* 1979; 16: 459-69.
  - 22) Lal SM, Nolph KD, Moore FL, Khanna R. Effects of calcium channel blockers (Verapamil, Diltiazem) on peritoneal transport. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1986; 32: 564-6.
  - 23) Lal SM, Moore HL, Nolph KD. Effects of intraperitoneal captopril on peritoneal transport in rats. *Perit Dial Int* 1987; 7: 80-5.
  - 24) Kumano K, Go M, Ning H, Sakai T. Effects of vasodilators on peritoneal solute and fluid transport in rat peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1996; 12: 27-32.
  - 25) Favazza A, Montanaro D, Messa P, Antonucci F, Gropuzzo M, Mioni G. Peritoneal clearances in hypertensive CAPD patients after oral administration of clonidine, enalapril and nifedipine. *Perit Dial Int* 1992; 12: 287-91.
  - 26) Rippe B, Stelin G, Haraldsson B. Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD. *Kidney Int* 1991; 40: 315-421.
  - 27) Lai KN, Li FK, Lan HY, Tang S, Tsang AWL, Chan DTM, et al. Expression of aquaporin-1 in human peritoneal mesothelial cells and its upregulation by glucose in vitro. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1036-45.